

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Dezember 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/096864 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 275/54**,
323/42, C07D 211/58, 213/74, 213/40, 295/13, 285/14,
319/18, 207/09, 209/08, 401/04, 209/14, 317/58, A61P
3/10, A61K 31/17

Frankfurt (DE). **ENHSEN, Alfons**; Birkenweg 4, 64572
Büttelborn (DE). **BAUER, Armin**; Gauss Strassel 6A,
60316 Frankfurt (DE). **NEISES, Bernd**; Flößerweg 5c,
77652 Offenburg (DE). **WENDT, Karl, Ulrich**; Wolf-
gangstr. 21, 60433 Frankfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05205

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Mai 2002 (11.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) **Angaben zur Priorität**:
10125567.5 25. Mai 2001 (25.05.2001) DE
102 07 369.4 21. Februar 2002 (21.02.2002) DE

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder**: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) **Erfinder**: DEFOSSA, Elisabeth; Stolzweise 20, 65510
Idstein (DE). **KLABUNDE, Thomas**; Liederbacher
Str. 1, 65929 Frankfurt (DE). **BURGER, Hans-Joerg**;
Am Kreishaus 8A, 65719 Hofheim (DE). **HERLING,**
Andreas; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE).
VON ROEDERN, Erich; Steinkopfwef 39, 65931 Frank-
furt (DE). **PEUKERT, Stefan**; Heiligkreuzgasse 9a, 60313

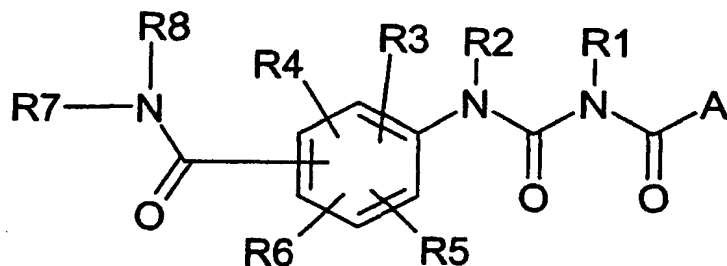
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title**: CARBOXAMIDE-SUBSTITUTED PHENYLUREA DERIVATIVES AND METHOD FOR PRODUCTION
THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) **Bezeichnung**: CARBONSÄUREAMID SUBSTITUIERTE PHENYLHARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) **Abstract**: The invention relates to
carboxamide-substituted phenylurea deriva-
tives and method for production thereof as
medicaments, physiologically-acceptable salts
and physiologically-functional derivatives
thereof. Compounds of formula (I), in which
the groups have the given meanings, the
physiologically-acceptable salts and methods
for production thereof are disclosed. Said
compounds are suitable, for example, for the
treatment of type II diabetes.

(57) **Zusammenfassung**: Die Erfindung betrifft Carbonamid substituierte Phenylharnstoffderivate sowie deren physiologisch ver-
trägliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen
Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbin-
dungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Typ II Diabetes.

WO 02/096864 A1

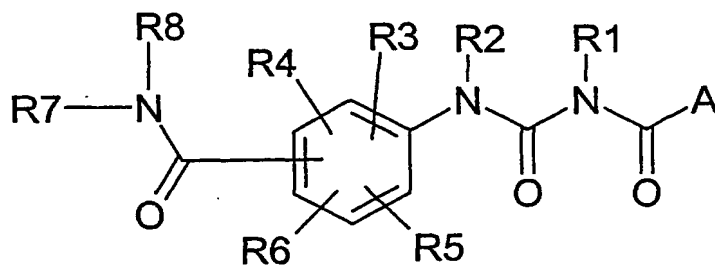
CARBONSÄUREAMID SUBSTITUIERTE PHENYLHARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die Erfindung betrifft Carbonamid substituierte Phenylharnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Acylphenylharnstoffderivate als Insektizide im Stand der Technik beschrieben (EP 0 136 745, EP 0 167 197, DE 29 26 480, J. Agric. Food Chem. 1999, 47, 3116-3424).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH,

(C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₇)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₂-C₇)-alkenyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH-(C₂-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CO-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CO-NH₂ substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R8 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkynyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;

(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydro-

benzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

5 R9 F, Cl, Br; OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

A Phenyl, wobei der Phenylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br;

15

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

20

R7 H, CH₃;

R8 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkinyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;

25

(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

30

R9 F, Cl, Br; OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

10 A Phenyl, wobei der Phenylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br;

R1, R2 H;

15 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R7 H, CH₃;

20

R8 (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkinyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;

25

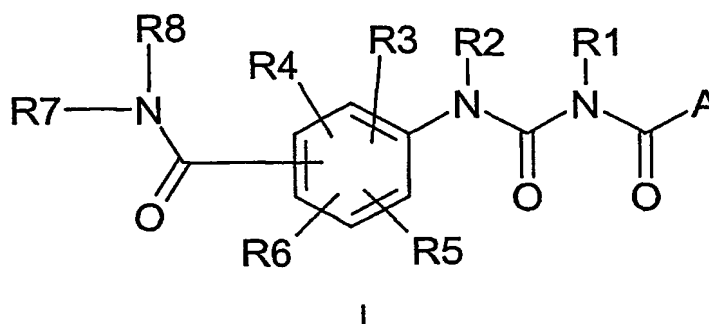
(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

30

R9 F, Cl, Br; OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I



worin bedeuten

15 A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₇)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₂-C₇)-alkenyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CO-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CO-NH₂ substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R8 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, oder N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkynyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;
(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

R9 F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikamentes zur Senkung des Blutzuckerspiegels und Behandlung von Typ II Diabetes.

5

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 und A können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

10

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

15

20

25

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

30

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der

Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

- 5 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

15

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 20 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10

25

30

mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical

Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

- 5 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in
10 einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

- Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise
15 Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder
20 Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination
5 mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Gliclazid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

10 Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation
15 offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination
20 mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliclazid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination
25 mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

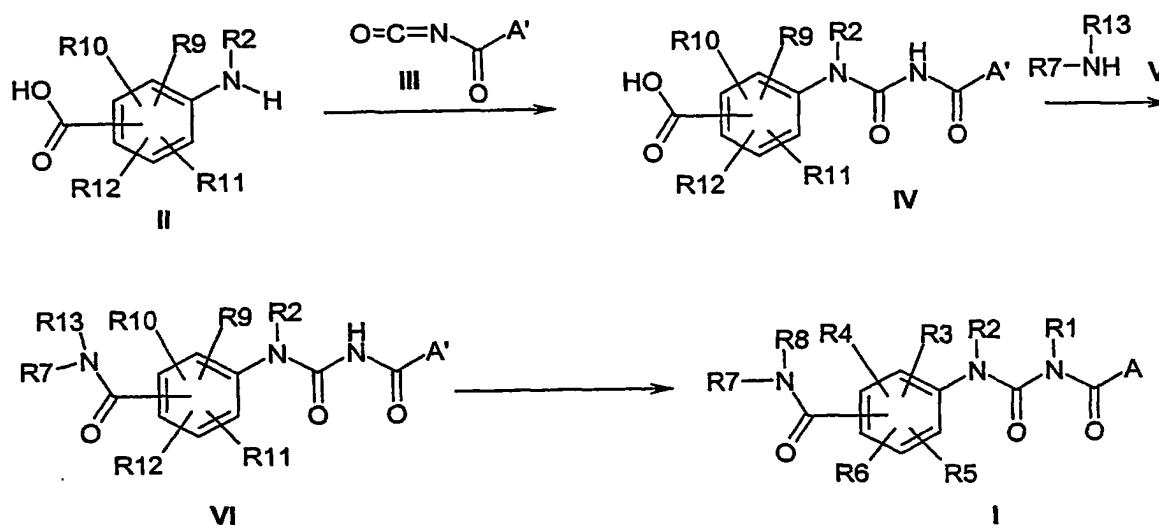
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

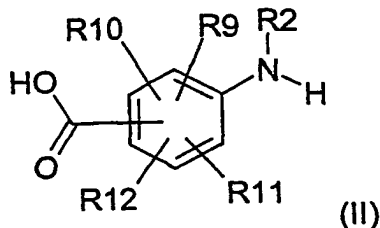
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax[®] verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel II,



in denen

R9, R10, R11, R12 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, O-(PG-1), CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N-(PG-2)₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(PG-3), COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(PG-2)₂, CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CO-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N-(PG-2)₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, O-(PG-1), (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COO-(PG-3), COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CON-(PG-2)₂ substituiert sein kann;

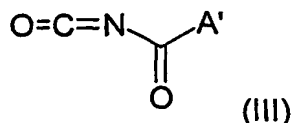
darstellt, worin R2 die oben beschriebene Bedeutung hat und

PG-1 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Alkohole, wie zum Beispiel Benzyl, Allyl, Tetrahydropyranyl oder Tetrahydrofuranyl;

PG-2 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Aminogruppen, wie zum Beispiel (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl oder (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyloxycarbonyl, die entweder beide Wasserstoffe oder nur ein Wasserstoffatom der Aminogruppe ersetzt;

PG-3 eine allgemein bekannte Schutzgruppe für Ester, wie zum Beispiel (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl oder p-Methoxybenzyl;

darstellt; mit Isocyanaten der allgemeinen Formel III

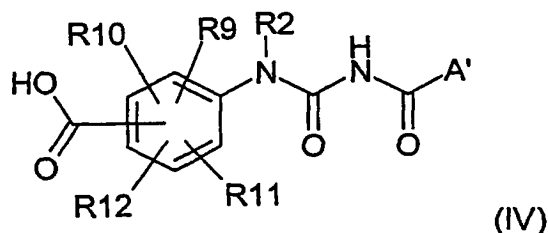


worin

A' Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, O-PG-1, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkinyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N-(PG-2)₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(PG-3), (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₇)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₂-C₇)-alkenyl, CO-N-(PG-2)₂, CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-(PG-2)₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, O-(PG-1), (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COO-(PG-3), COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CO-N-(PG-2)₂ substituiert sein kann;

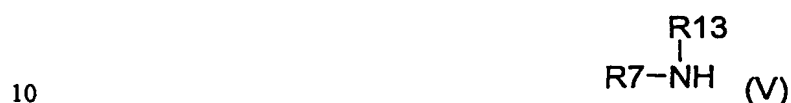
in denen PG-3, PG-2 und PG-1 die oben beschriebene Bedeutung haben,

in wasserfreien organischen Lösungsmitteln wie zum Beispiel Benzol, Toluol oder Acetonitril, unter Schutzgasatmosphäre bei Reaktionstemperaturen zwischen 10°C und der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV



in denen R2, R9, R10, R11, R12, und A' die oben beschriebene Bedeutung haben, umgesetzt,

Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden mit in der Peptid Synthese üblichen Kopplungsreagenzien, wie zum Beispiel Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder Diisopropylcarbodiimid, Carbonyldiazole wie Carbonyldiimidazol und ähnliche Reagenzien, Propylphosphonsäureanhydride, O-
 5 ((Cyano-(ethoxycarbonyl)-methyl)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TOTU) und viele andere, oder unter Ausbildung des Säurechlorides, zum Beispiel unter Verwendung von Thionylchlorid, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



worin R7 die oben beschriebene Bedeutung hat und

15

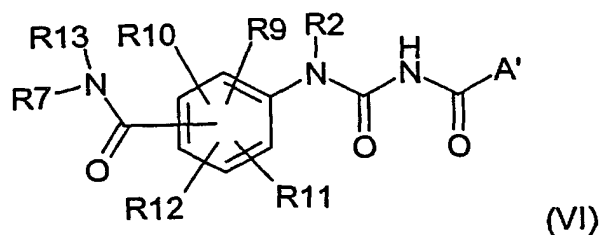
R13 (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit O-(PG-1), CF₃, CN, COO-(PG-3), COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-(PG-2)₂, NH-(PG-2), NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, substituiert sein kann; Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidiny, Morpholiny, wobei die
 20 Ringe jeweils ein oder mehrfach mit R14 substituiert sein können;

25

R14 F, Cl, Br, O-(PG-1), NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COO-(PG-3), COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

bedeuten

zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI



umgesetzt;

- 5 die Verbindungen der allgemeinen Formel VI können, falls R1 in Verbindungen der allgemeinen Formel I kein Wasserstoffatom darstellt, durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII

R15-LG (VII)

10

worin

LG eine allgemein bekannte Austrittsgruppe, wie zum Beispiel Halogen, Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxy;

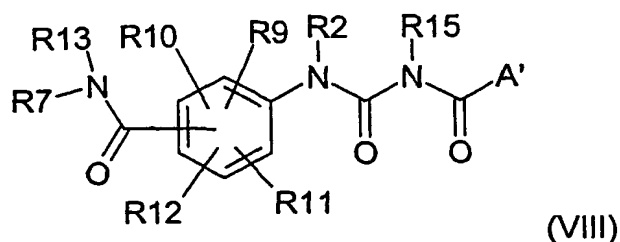
15

und

R15 (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,

20

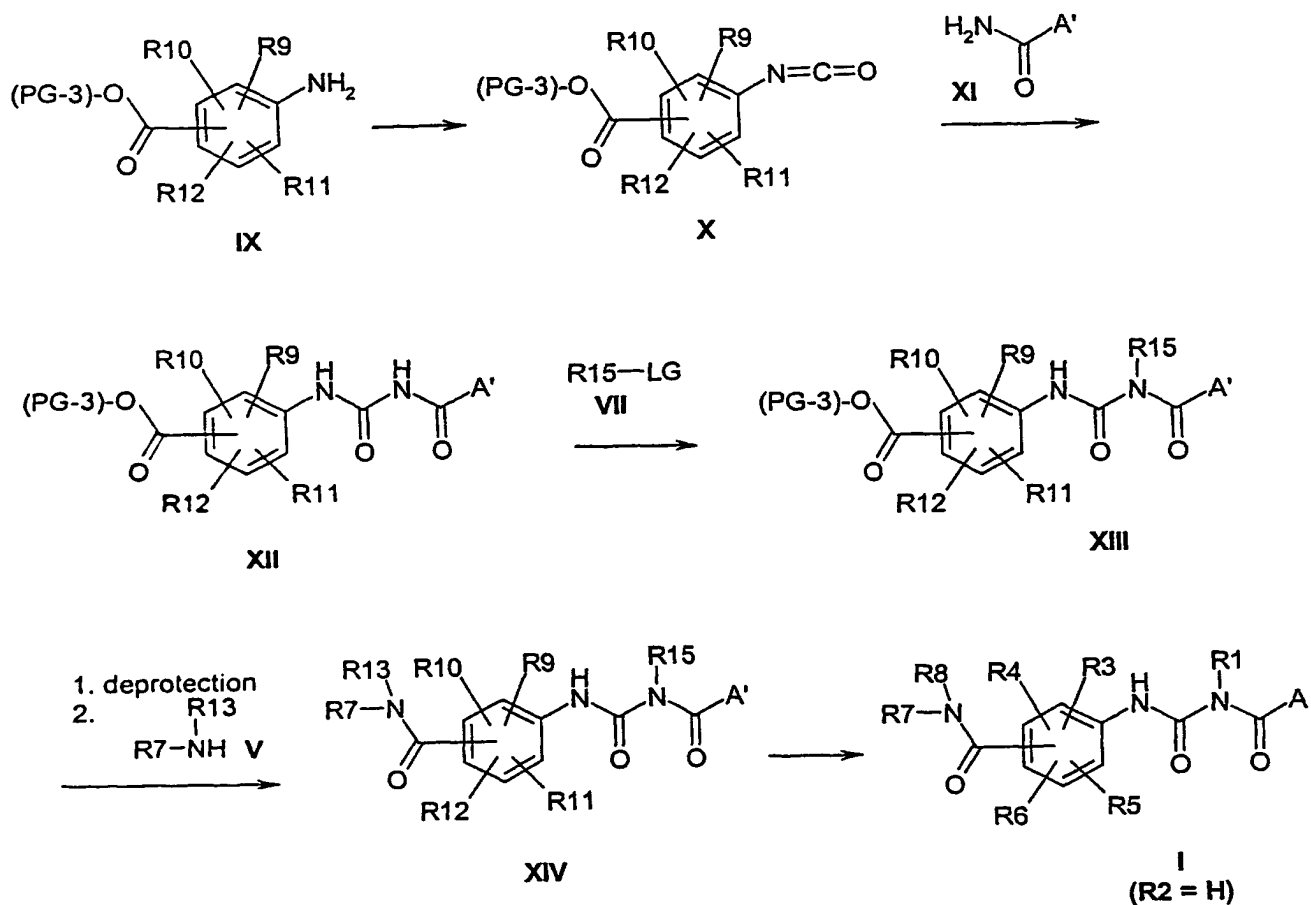
unter Verwendung einer Base, wie zum Beispiel 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, in organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Dichlormethan oder Acetonitril, zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



in denen R2, R7, R9, R10, R11, R12, R13, R15 und A' die oben beschriebenen
5 Bedeutung haben, alkyliert werden, und nach literaturbekannter Abspaltung
einiger oder aller eventuell vorhandenen Schutzgruppen in den Resten R9, R10,
R11, R12, R13, R14, und A' erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel I.
Die Überführung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in deren Salze
erfolgt durch Zugabe eines Äquivalentes der entsprechenden Säure oder Base in
10 einem organischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Acetonitril oder Dioxan oder in
Wasser und durch anschließende Entfernung des Lösungsmittels.

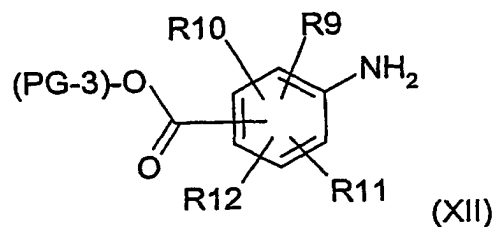
Eine weitere Möglichkeit Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R2 ein
15 Wasserstoffatom darstellt, herzustellen ist im folgenden Schema dargestellt:

23



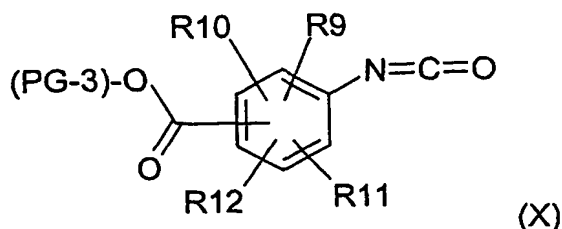
dabei werden Verbindungen der allgemeinen Formel XII,

5

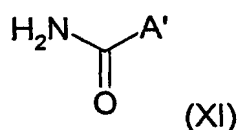


in denen R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ und PG-3 die oben beschriebene Bedeutung haben,
in Isocyanate der allgemeinen Formel X

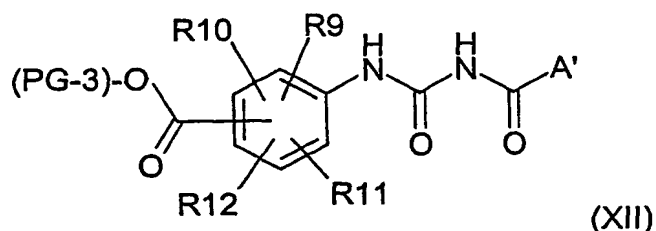
10



nach bekannten Methoden, wie zum Beispiel der Umsetzung mit Oxalylchlorid in organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel 1,2-Dichlorethan oder
 5 Dichlormethan, bei Reaktionstemperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umgewandelt, die Isocyanate der allgemeinen Formel X bringt man mit Amiden der allgemeinen Formel XI



in denen A' die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Reaktion und erhält Verbindungen der allgemeinen Formel XII



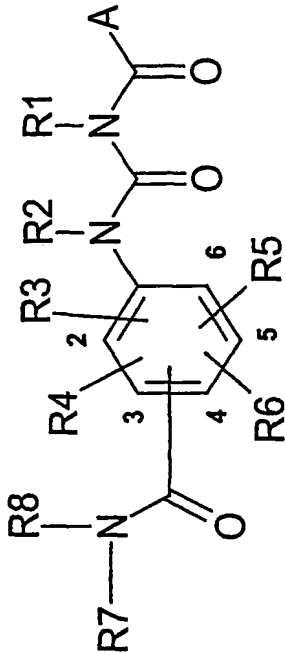
in denen R9, R10, R11, R12 und PG-3 die oben beschriebene Bedeutung haben, Verbindungen der allgemeinen Formel XII können, wenn R1 kein Wasserstoffatom darstellt, wie bereits oben beschrieben durch Alkylierung mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIII, selektiver
 20 Entschützung der COO-(PG-3)-Gruppe und anschließende Amidkopplung mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIV und, falls notwendig, durch anschließende Abspaltung der Schutzgruppen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Überführung der

Verbindungen der allgemeinen Formel I in deren Salze erfolgt durch Zugabe eines Äquivalentes der entsprechenden Säure oder Base in einem organischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Acetonitril oder Dioxan oder in Wasser und durch anschließende Entfernung des Lösungsmittels.

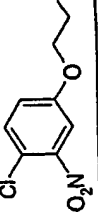
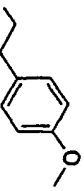
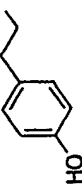
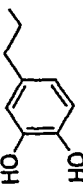
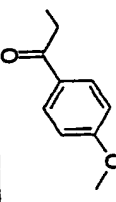
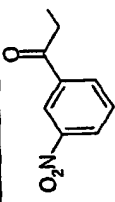
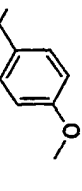
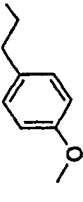
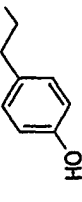
5

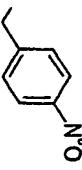
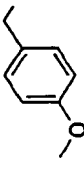
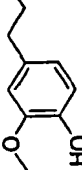
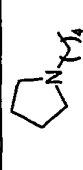
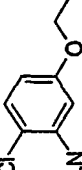
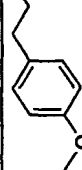
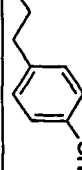
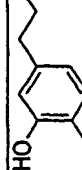
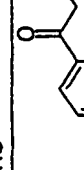
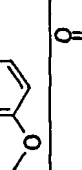
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

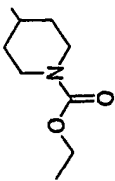
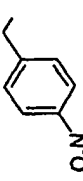
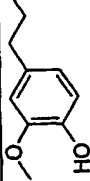

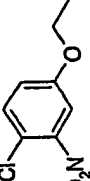
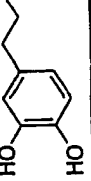
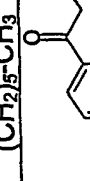
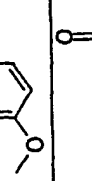
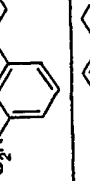
Tabelle 1: Beispiele



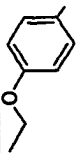
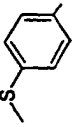
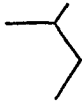

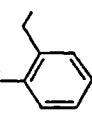
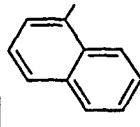
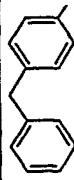
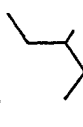
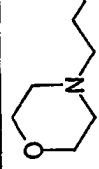
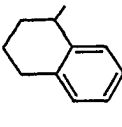
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
1	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
2	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
3	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5OH$	ok
4	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_6OH$	ok
5	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
6	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
7	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok

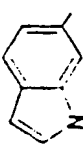
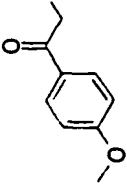
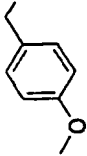
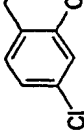
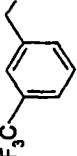
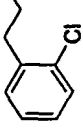
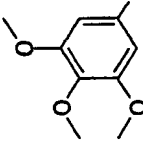
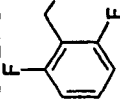

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amld**	R7	R8***	MS****
8	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
9	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
10	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
11	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
12	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_3-COOiBu$	ok
13	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
14	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H		ok
15	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5-CH_3$	ok
16	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
17	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_6-OH$	ok
18	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H		ok
19	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H		ok
20	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H		ok
21	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	H	$(CH_2)_5-CH_3$	ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
22	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
23	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
24	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₆ -OH	ok
25	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
26	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
27	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
28	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
29	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
30	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
31	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
32	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
33	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok


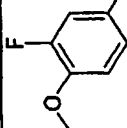
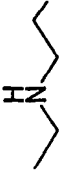
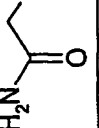
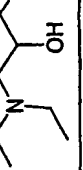
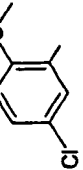
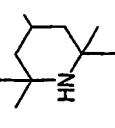
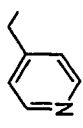
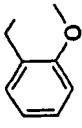
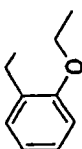
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
34	Phenyl-2-Cl	H	H	2-CH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₅ -CH ₃	ok
35	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
36	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
37	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
38	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₆ -OH	ok
39	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
40	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
41	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
42	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
43	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₅ -CH ₃	ok
44	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
45	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
46	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

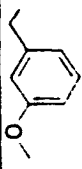
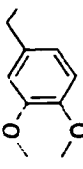
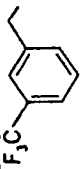
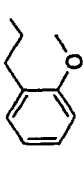
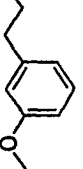
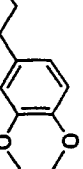
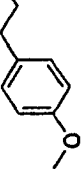
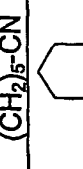
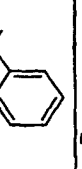
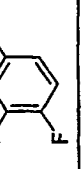
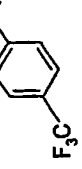
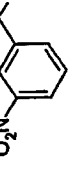
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amld**	R7	R8***	MS****
47	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-NO ₂	5-H	6-H	3	H		ok
48	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-NO ₂	5-H	6-H	3	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
49	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-NO ₂	5-H	6-H	3	H	(CH ₂) ₆ -OH	ok
50	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-NO ₂	5-H	6-H	3	H	(CH ₂) ₅ -CH ₃	ok
51	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-H	6-H	3	H	(CH ₂) ₃ -COOH	ok
52	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₃ -COOH	ok
53	Phenyl-2,6-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
54	Phenyl-2,6-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
55	Phenyl-2,6-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
56	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
57	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
58	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

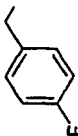
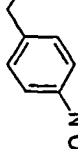
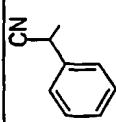
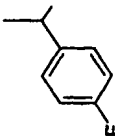
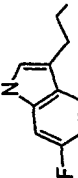
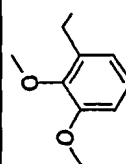
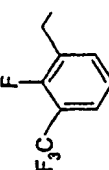
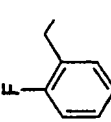
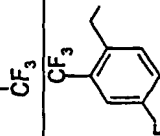
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
59	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
60	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
61	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
62	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
63	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
64	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
65	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
66	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
67	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
68	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

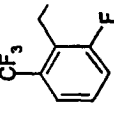
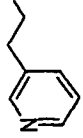
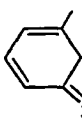
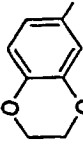
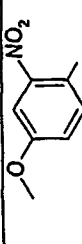
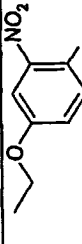
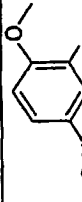
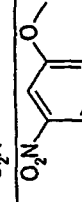
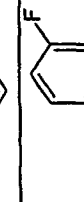
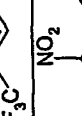
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8**	MS***
69	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
70	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-NO ₂	5-H	6-H	3	H		ok
71	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-NO ₂	5-H	6-H	3	H		ok
72	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
73	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
74	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	CH ₂ -CF ₃	ok
75	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
76	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
77	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
78	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
79	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₂ -CH ₃	ok

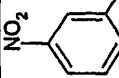
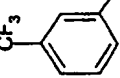
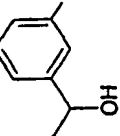
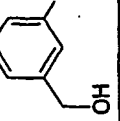
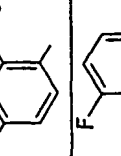
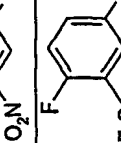
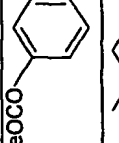
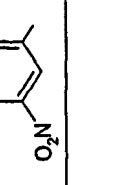

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
80	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
81	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
82	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
83	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
84	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
85	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
86	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
87	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

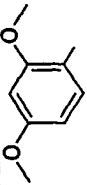
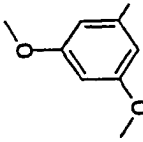
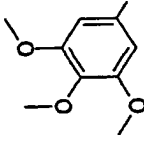
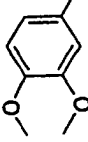
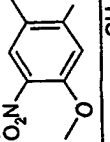
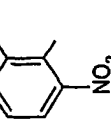
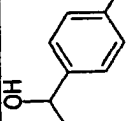
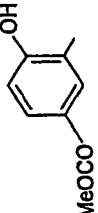

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amld**	R7	R8***	MS****
88	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
89	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
90	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
91	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
92	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
93	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
94	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
95	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
96	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
97	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amld**	R7	R8***	MS****
98	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
99	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
100	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
101	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
102	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
103	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
104	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
105	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
106	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
107	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
108	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
109	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

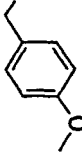
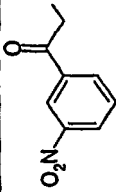
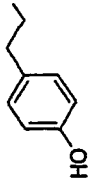
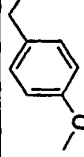
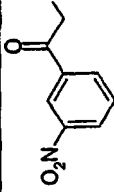
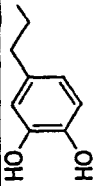
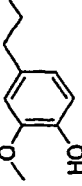
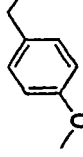
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
110	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
111	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
112	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
113	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
114	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
115	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
116	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
117	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
118	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

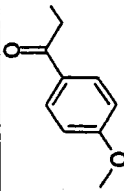
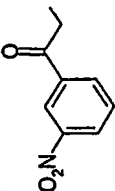
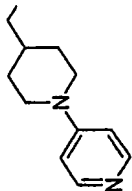
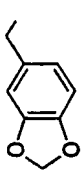
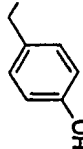
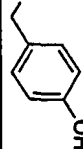
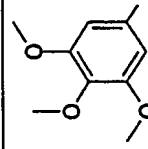
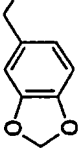
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amld**	R7	R8***	MS****
119	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
120	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
121	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
122	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
123	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
124	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
125	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
126	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
127	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
128	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

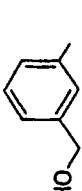
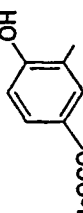
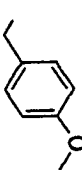
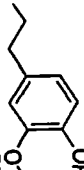

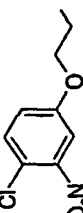
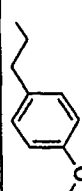
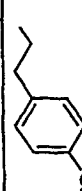
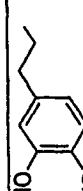
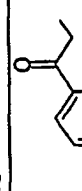
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS***
129	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
130	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
131	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
132	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
133	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
134	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
135	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
136	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
137	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

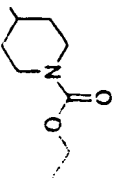
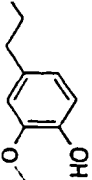
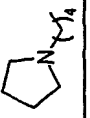
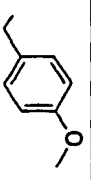
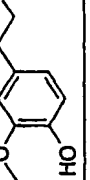
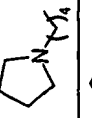
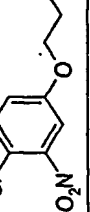
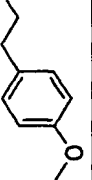
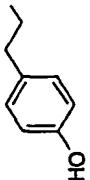
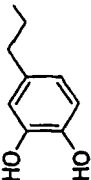
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amld**	R7	R8***	MS****
138	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
139	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
140	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
141	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
142	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
143	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
144	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
145	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
146	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

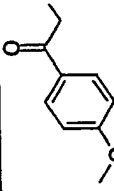
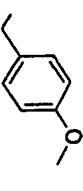
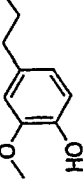
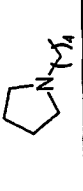
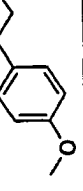
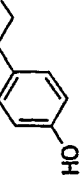
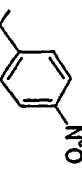
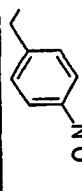
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
147	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
148	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
149	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
150	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
151	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
152	Phenyl-2,4-Cl ₂	Na	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
153	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO ₂	6-H	3	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
154	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO ₂	6-H	3	H	(CH ₂) ₆ -OH	ok
155	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO ₂	6-H	3	H		ok
156	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	4-H	5-NO ₂	6-H	3	H		ok
157	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H		ok

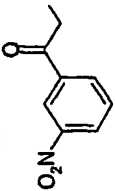
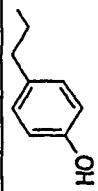
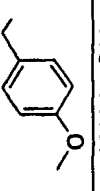
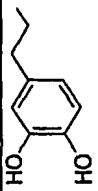
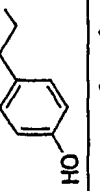
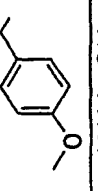
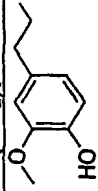
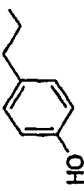
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS***
158	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H		ok
159	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H		ok
160	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
161	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
162	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
163	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
164	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-H	4-H	5-NO ₂	6-H	3	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
165	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
166	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	4-F	5-F	6-H	3	H	$(CH_2)_6-OH$	ok
167	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
168	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H	$(CH_2)_6-OH$	ok
169	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
170	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
171	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok

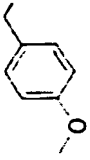
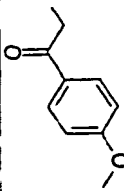
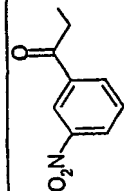
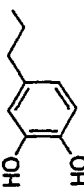
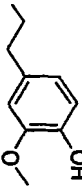
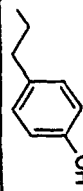
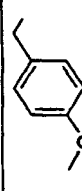
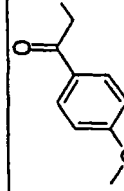
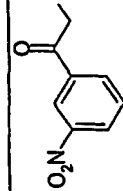
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
172	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
173	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-F	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
174	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
175	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
176	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₂ -COOH	ok
177	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₃ -COOH	ok
178	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
179	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
180	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
181	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₄ -COOH	ok
182	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₅ -COOH	ok
183	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
184	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H	(CH ₂) ₄ -COOH	ok

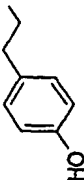
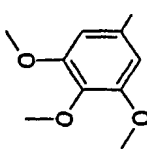
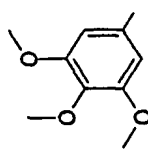
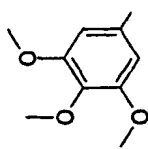
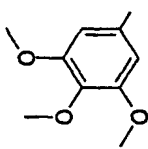
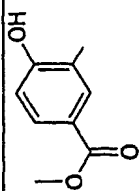
Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
185	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
186	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
187	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
188	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₆ -OH	ok
189	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
190	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
191	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
192	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
193	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
194	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
195	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
196	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
197	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H		ok
198	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
199	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H		ok
200	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	H		ok
201	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
202	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H	$(CH_2)_6-OH$	ok
203	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
204	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
205	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
206	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
207	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
208	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
209	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
210	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
211	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-Cl	4	H	$(CH_2)_6-OH$	ok
212	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-Cl	4	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
213	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH ₃	6-H	4	H	$(CH_2)_5-OH$	ok
214	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH ₃	6-H	4	H	$(CH_2)_6-OH$	ok
215	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH ₃	6-H	4	H		ok
216	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH ₃	6-H	4	H		ok
217	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH ₃	6-H	4	H		ok
218	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH ₃	6-H	4	H		ok
219	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-OCH ₃	6-H	4	H		ok
220	Phenyl-2-Cl	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
221	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
222	Phenyl-2-Cl	H	H	2-H	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
223	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
224	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₆ -OH	ok
225	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
226	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
227	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
228	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₆ -OH	ok
229	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
230	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
231	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
232	Phenyl-2-Cl	H	H	2-F	3-F	5-F	6-F	4	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
233	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
234	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
235	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
236	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
237	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
238	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
239	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
240	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₅ -OH	ok
241	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₈ -OH	ok
242	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
243	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
244	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
245	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
246	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
247	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
248	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OH	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₈ -OH	ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
249	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-NO ₂	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
250	Phenyl-2-Cl	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
251	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
252	Phenyl-2-Cl	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
253	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H		ok
254	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	4-H	6-H	5	H		ok
255	Phenyl-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	H	ok
256	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	H	ok
257	Phenyl-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	CH ₃	ok
258	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	CH ₃	ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
259	Phenyl-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₃ -NHCOO-CH ₂ -Ph	ok
260	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₃ -NHCOO-CH ₂ -Ph	ok
261	Phenyl-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	CH ₃	CH ₃	ok
262	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	CH ₃	CH ₃	ok
263	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	CH ₃	ok
264	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	CH ₃	CH ₃	ok
265	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₂ -NHCO-CH ₃	ok
266	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₃ -NH ₂ TFA	ok
267	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	CH ₃	ok
268	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	CH ₃	CH ₃	ok
269	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	H	ok
270	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ TFA	ok
271	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂ TFA	ok
272	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₂ -NHCOO-CH ₂ - CH=CH ₂	ok
273	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₄ -NH ₂ TFA	ok
274	Phenyl-2,4-Cl ₂	H	H	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₂ -NH ₂ TFA	ok
275	Phenyl-2-Cl-4-F	H	H	2-OCH ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₃ -NH ₂ TFA	ok

Bsp.	A	R1*	R2	R3	R4	R6	R5	Amid**	R7	R8***	MS****
276	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	3-H	4-H	5-COOH	6-H	2	H	CH ₃	ok
277	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	CH ₃	ok
278	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	CH ₃	CH ₃	ok
279	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	2	H	H	ok
280	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	CH ₂ -COO-CH ₃	ok
281	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	CH ₃	CH ₂ -COO-CH ₃	ok
282	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₂ -COO-CH ₃	ok
283	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₃ -COO-CH ₃	ok
284	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	CH ₂ -COOH	ok
285	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	CH ₃	CH ₂ -COOH	ok
286	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₂ -COOH	ok
287	Phenyl-2-Cl-4,5-F ₂	H	H	2-OCF ₃	3-H	5-H	6-H	4	H	(CH ₂) ₃ -COOH	ok

* "Na" bedeutet das Natriumsalz der entsprechenden Verbindung mit R1 = H

** In der Spalte "Amid" wird die Position der Carbonamidgruppe -(C=O)-N(R7) (R8) am Phenylrest angegeben.

*** Sind bei R8 Strukturformeln angegeben, so erfolgt die Bindung von R8 an den Stickstoff über die verkürzt dargestellte Bindung

**** Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, daß ein Massenspektrum gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ II Diabetes geeignet. Die Verbindungen können allein oder
5 in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika) eingesetzt werden. Solche weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffe sind zum Beispiel Sulfonylharnstoffe (wie zum Beispiel Glimepirid, Glibenclamid, Gliclazid, Glibornurid, Gliquidon, Glisoxepid), Metformin, Tolbutamid, Glitazone (wie zum Beispiel Troglitazon, Rosiglitazon, Pioglitazon, Repaglinid), alpha-Glucosidase-
10 Hemmer (wie zum Beispiel Acarbose, Miglitol) oder Insuline. Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind, können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin
15 mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie sowie Herzinfarkt, Myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen,
20 Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

25

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als
30 Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der

Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.

- Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die
- 5 Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, *Can J Biochem* 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -
- 10 Glycerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose,
- 15 gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei
- 20 Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (al (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60
- 25 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μ M der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a *in vitro*
- 30 durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Hemmung bei 10 μ M
1	87
2	73
3	75
4	79
5	77
12	92
20	35
29	78
30	76
31	86
41	50
44	11
46	36
47	46
49	13
51	36
53	22
60	36
70	86
75	41
80	50
84	44
89	90
90	34
100	78
101	93
102	14
106	35
111	88
112	100
116	100
117	99
118	70
119	97
120	40
122	12
128	95
147	88
149	76

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des

5 Blutzuckerspiegels gut geeignet sind.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Experimenteller Teil:

5

Beispiel 1:

a) 2-Chlorbenzoylisocyanat

- 10 2-Chlorbenzamid wurde in Dichlormethan gelöst, mit 1,5 eq. Oxalylchlorid versetzt und 16 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingeeengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b umgesetzt.

b) 4-Chlor-3-[3-(2-chlor-benzoyl)-ureido]-benzoesäure

15

1 g (5,8 mmol) 3-Amino-4-chlor-benzoesäure wurden mit 0,75 g (5,8 mmol) Diisopropylethylamin und 1,06 g (5,8 mmol) 2-Chlorobenzoylisocyanat in 5 ml Dichlormethan versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde eingeeengt, der Rückstand mit 5%iger

- 20 Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, zweimal mit Diethylether extrahiert und die wässrige Phase mit HCl auf pH 3 gestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt.

c) 4-{4-Chlor-3-[3-(2-chlor-benzoyl)-ureido]-benzoylamino}-piperidin-1-

25 carbonsäureethylester

100 mg (0,28 mmol) 4-Chloro-3-[3-(2-chloro-benzoyl)-ureido]-benzoesäure, 93 mg (0,28 mmol) TOTU und 37 mg (0,28 mmol) Diisopropylethylamin wurden in 1 ml Dimethylformamid gekoppelt. Die Reaktionslösung wurde je einmal mit 5%iger

- 30 Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10%iger Zitronensäure-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeeengt.

Die Beispiele 2–52 und 188–220 wurden analog Beispiel 1 synthetisiert.

Beispiel 94:

a) 4-[3-(2,4-Dichloro-benzoyl)-ureido]-3-methoxy-benzoesäure

5

Zu einer Lösung von 20 g (119,6 mmol) 4-Amino-3-methoxy-benzoesäure in 400 ml Acetonitril gab man 36,1 g (167,5 mmol) 2,4-Dichlorbenzoylisocyanat, das analog Beispiel 1 a hergestellt wurde. Es wurde 2 Stunden auf Rückfluss erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Acetonitril und
10 Methanol gewaschen, mit 5%iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung verrührt, erneut abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 44 g (96 %) des gewünschten Produktes. .

b) 4-[3-(2,4-Dichloro-benzoyl)-ureido]-3-methoxy-benzoyl chlorid

15

11,25 g (37,2 mmol) 4-[3-(2,4-Dichloro-benzoyl)-ureido]-3-methoxy-benzoesäure aus Stufe a wurde mit 150 ml Thionylchlorid 3 Stunden auf Rückfluss erhitzt und im Hochvakuum einrotiert. Der Rückstand wurde 2 mal mit Toluol versetzt und erneut im Hochvakuum eingeeengt und man erhielt 10,88 g (27,09 mmol, 73%) Säurechlorid
20 (Verlust durch überschäumen). Das so erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in der nächste Stufe eingesetzt.

c) 3-[3-(2,4-Dichlor-benzoyl)-ureido]-4-methoxy-N-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-yl)-benzamid Natriumsalz

25

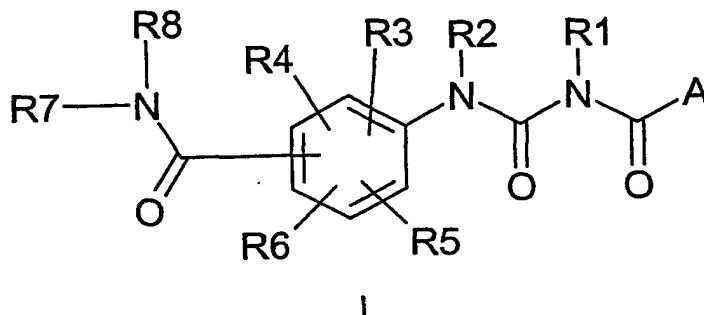
Eine Suspension von 157 mg (0,39 mmol) Säurechlorid aus Stufe b und 4 ml Dichlormethan gab man zu einer Lösung von 65 µl (0,8 mmol) Pyridin und 63 mg (0,4 mmol) 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-ylamin in 2 ml Dichlormethan und brachte das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur zur Reaktion. Das
30 reaktionsgemisch wurde mit 2,5 ml Acetonitril verdünnt, filtriert, mit 5 ml Acetonitril nachgewaschen und das Filtrat evaporiert. Nach Aufnahme des Rückstandes in einem Gemisch aus 2 n Natronlauge, Acetonitril und Dimethylformamid (1/2/2) fiel das Produkt aus.

Die Beispiele 95-152 wurden analog Beispiel 94 synthetisiert. Bei Bedarf wurden die Produkte über eine präparative HPLC/MS über reverse phase (Acetonitril/Wasser/TFA) gereinigt.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10

A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₇)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₂-C₇)-alkenyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH-(C₂-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

25

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CO-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CO-NH₂ substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R8 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkynyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;
(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidiny, Morpholiny sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

R9 F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A Phenyl, wobei der Phenylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br;

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R7 H; CH₃

R8 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkinyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;
(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

R9 F, Cl, Br; OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A Phenyl, wobei der Phenylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br;

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R7 H; CH₃

R8 (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkinyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;

(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidiny, Morpholinyl sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

R9 F, Cl, Br; OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

6. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

5

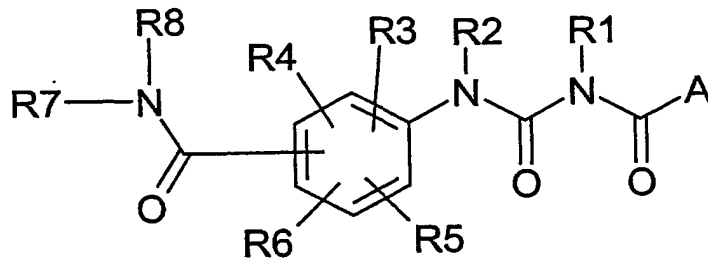
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

10

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

15

11. Verwendung der Verbindung der Formel I



I

worin bedeuten

20

A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₇)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₂-C₇)-alkenyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-

25

N-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

5

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN,

10

OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CO-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CO-NH₂ substituiert sein kann;

15

20 R7

H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R8 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂

25

NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkynyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;

(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidiny, Morpholiny sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

30

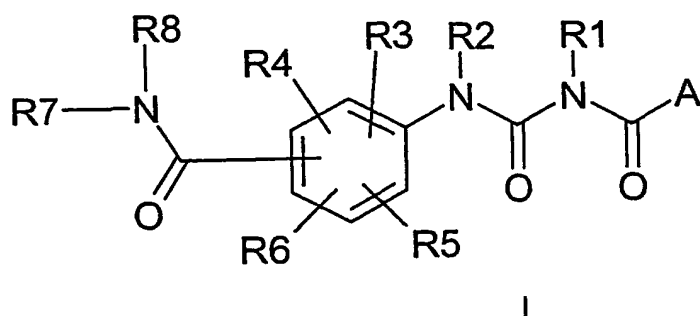
R9

F, Cl, Br; OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

35

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikamentes zur Senkung des Blutzuckerspiegels.

12. Verwendung der Verbindung der Formel I



worin bedeuten

A Phenyl, Naphthyl, wobei der Phenyl- oder Naphthylrest bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₀-C₆)-Alkylen-COOH, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₇)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-COO-(C₂-C₇)-alkenyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CONH-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₀-C₆)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-alkyl, (C₀-C₆)-Alkylen-N-[(C₁-C₆)-alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

R₁, R₂ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₃, R₄, R₅, R₆ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-NH₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-

C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, CO-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Phenyl, NH-SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CO-NH₂ substituiert sein kann;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R8 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, wobei Alkyl bis zu 3 mal mit OH, CF₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-NH₂, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NCO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkenyl, NCOO-(C₁-C₆)-alkinyl oder NCOO-(C₁-C₄)-alkylen-(C₆-C₁₀)-aryl substituiert sein kann;

(CH₂)_m-Aryl, wobei m = 0-6 sein kann und Aryl gleich Phenyl, O-Phenyl, CO-Phenyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Heterocycloalkyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidiny, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxinyl, Benzo[1,2,5]thiadiazolyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl sein kann und wobei der Arylrest ein oder mehrfach mit R9 substituiert sein kann;

R9 F, Cl, Br; OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-Phenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C275/54 C07C323/42 C07D211/58 C07D213/74 C07D213/40
C07D295/13 C07D285/14 C07D319/18 C07D207/09 C07D209/08
C07D401/04 C07D209/14 C07D317/58 A61P3/10 A61K31/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) *the whole document*	1-12
A	WO 00 71506 A (TELIK INC) 30 November 2000 (2000-11-30) claims	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 2002

Date of mailing of the international search report

28/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/40 A61K31/41 A61K31/44 A61K31/36 A61K31/357
A61K31/433 A61K31/445 A61K31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 August 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/05205

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194300	A	13-12-2001	AU 6231801 A	17-12-2001
			WO 0194300 A1	13-12-2001
WO 0071506	A	30-11-2000	AU 5168400 A	12-12-2000
			BR 0011550 A	04-06-2002
			CZ 20014153 A3	15-05-2002
			EP 1181271 A2	27-02-2002
			NO 20015713 A	20-12-2001
			TR 200103409 T2	21-05-2002
			WO 0071506 A2	30-11-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05205

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C275/54 C07C323/42 C07D211/58 C07D213/74 C07D213/40 C07D295/13 C07D285/14 C07D319/18 C07D207/09 C07D209/08 C07D401/04 C07D209/14 C07D317/58 A61P3/10 A61K31/17					
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07D A61K A61P					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) *the whole document*				1-12
A	WO 00 71506 A (TELIK INC) 30. November 2000 (2000-11-30) Ansprüche				1-12
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen					
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absendedatum des internationalen Recherchenberichts		
12. August 2002			28/08/2002		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Österle, C		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05205

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/40 A61K31/41 A61K31/44 A61K31/36 A61K31/357
A61K31/433 A61K31/445 A61K31/35

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. August 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Österle, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05205

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0194300	A	13-12-2001	AU	6231801 A	17-12-2001
			WO	0194300 A1	13-12-2001
WO 0071506	A	30-11-2000	AU	5168400 A	12-12-2000
			BR	0011550 A	04-06-2002
			CZ	20014153 A3	15-05-2002
			EP	1181271 A2	27-02-2002
			NO	20015713 A	20-12-2001
			TR	200103409 T2	21-05-2002
			WO	0071506 A2	30-11-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

App. No. 10/795,863
Filed: March 8, 2004
Inventor: SCHOENAFINGER, et al.
Docket No. DEAV2003/0021 US NP
PRIOR ART